

## Acidemia propiónica progresiva. A propósito de un caso

(Propionic acidemia. Regarding an infant patient)

Jorge Arturo Aviña Fierro,\* Osvaldo García Salazar\*

### RESUMEN

La acidemia propiónica es una aciduria orgánica producida por la deficiencia de propionil CoA carboxilasa, cursa con hiperglicinemia cetósica y se manifiesta por desequilibrio metabólico recurrente. Aunque rara, es el error innato del metabolismo con mayor frecuencia de presentación. Exponemos un caso del tipo progresivo de esta enfermedad con manifestaciones neurológicas de extrapiramidismo y evolución hacia retardo mental y del desarrollo. Es un caso ilustrativo del cuadro clínico de aciduria cetósica con hiperamonemia, presentamos además su enfoque diagnóstico y terapéutico.

**Palabras clave:** Acidemia propiónica, aciduria orgánica.

### SUMMARY

*Propionic acidemia is an organic aciduria produced by the deficiency of propionyl CoA-carboxylase, producing a ketotic hyperglycinemia and recurrent metabolic imbalance. Although rare, it is the more common inborn error of the metabolic disorders. This is a case of late-onset progressive type of this inherited disease, with clinical evolution towards mental retardation and delayed neurological development with extrapyramidalism abnormalities. The report of the case illustrates the clinical of ketoacidosis with hyperammonemia, its final diagnosis and treatment.*

**Key words:** Propionic acidemia, organic aciduria.

La acidemia propiónica pertenece al grupo de las acidurias orgánicas, enfermedades con alta excreción urinaria de aminoácidos ramificados como leucina, isoleucina, valina y metionina; se denomina también aminoacidemias pues dichos metabolitos tienen importante elevación sérica.<sup>1</sup> La enfermedad fue inicialmente descrita por Childs (1961) como una hiperglicinemia cetósica,<sup>2</sup> posteriormente denominada como acidemia propiónica por Hommes (1968).<sup>3</sup> El descontrol metabólico que desarrolla, incrementa los niveles de ácido propiónico y de otros metabolitos que sirven como marcadores de la enfermedad: metilcitrato, propionilglicina, propionilcarnitina y ácidos grasos de cadena impar; su causa es un defecto enzimático del metabolismo de los aminoácidos que se precipita con la ingesta proteica. Los síntomas comunes

son: vómitos, hipotonía, hiperpnea, letargia, convulsiones, alteraciones hepáticas y acidosis metabólica; posteriormente presenta infecciones frecuentes, retardo mental y del desarrollo, atetosis, parálisis cerebral, coma intermitente y desenlace fatal. Las alteraciones bioquímicas comprobables incluyen acidosis metabólica con cetosis, lactoacidosis, incremento del anión gap, hiperamonemia, hipoglucemia ocasional. La acidemia propiónica aunque rara es uno de los errores del metabolismo más frecuentes, un caso por cada 100,000 nacidos vivos; tiene herencia autosómica recesiva, está causada por la deficiencia de la propionil coenzima A carboxilasa, enzima dependiente de biotina, produciéndose una alteración en el catabolismo de los aminoácidos por un excedente de ácido propiónico y alteración del nivel de carnitina libre que se une al exceso de ácido para esterificarlo y evitar su toxicidad.<sup>4</sup>

El mecanismo fisiológico de la crisis metabólica aguda es una disfunción mitocondrial con alteración de oxidación alternativa del propionato, originándose tóxicos

\* Dismorfología Pediátrica UMAE.

\*\* Gastroenterología Pediátrica UMAE.

por el bloqueo metabólico proximal que inhibe síntesis de N-acetilglutamato y lleva a hiperamonemia. La forma más frecuente temprana neonatal que se inicia con rechazo al alimento, vómitos, hepatomegalia, trombocitopenia y letargia; cuando la afección es severa se manifiesta con deshidratación, convulsiones, deterioro progresivo de la función cognoscitiva y neurológica, acidosis y finalmente coma. Los hallazgos laboratoriales incluyen hiperglicinemia con excreción aumentada por la orina de propionato, 3-OH propionato, metilcitrato y propionilglicina. El tratamiento consiste en administración incrementada de líquidos para evitar deshidratación, suministro adecuado de calorías, preferentemente carbohidratos y grasas para evitar el catabolismo, restricción de proteínas a 1.2 g/kg/día, y proporcionar un suplemento de carnitina y biotina.<sup>5</sup>

### REPORTE DEL CASO

Paciente femenina de 10 meses de edad, producto de tercera gestación en matrimonio no consanguíneo; padre 27 años de edad, educación primaria, agente de ventas; madre 25 años de edad, escolaridad primaria, dedicada al hogar; gesta 3, todas cesáreas por estrechez pélvica; una hermana de 8 años de edad, acude a la escuela; un hermano de 3 años, todos los familiares sanos. Embarazo de 37 semanas, cursó con infección de vías urinarias durante el último trimestre; cesárea iterativa, peso al nacer 3,000 g, Apgar 8.9 sin complicaciones neonatales, no malformaciones congénitas detectables; alimentación al seno materno durante un mes y luego leche industrializada maternizada. El curso de los primeros 4 meses de edad fue normal, pero después los padres notaron manifestaciones de hipotonía generalizada y que la paciente no lograba sostener la cabeza; repentinamente inicia con convulsiones tónico-clónicas focalizadas en extremidades derechas que luego se generalizan. Estudiada por neurología se obtuvo un EEG de ritmo caótico desorganizado, patrón punta-onda lenta multifocal; TAC craneal con atrofia difusa cerebral más marcada a nivel de ambos lóbulos temporales; resonancia magnética con prominencia del espacio subaracnoideo, pérdida de volumen cerebral por atrofia difusa con importante afección bitemporal; se prescribió vigabatrina 250 mg cada 12 h vía oral.

Hospitalizada urgentemente a los 5 meses de edad por presentar severo desequilibrio hidroelectrolítico con acidosis metabólica e hiperamonemia, desarrollando encefalopatía metabólica y paro cardiorrespiratorio; requirió reanimación cardiopulmonar y manejo del estado de choque, incrementándose aporte calórico a 120 Cal/kg/día (50% grasas, 40% carbohidratos, 10% pro-

teínas), se forzó diuresis incrementando el aporte de líquidos (180 mL/kg/día) y utilizando furosemide 6 mg cada 24 h IV, además se corrigió la acidosis metabólica con administración de bicarbonato parenteral y se administraron las siguientes medicaciones: antiamonio por sonda nasogástrica cada 6 horas: benzoato de sodio 500 mg, lactulosa 1.5 g, levocarnitina 500 mg y neomicina 100 mg. Requirió varias transfusiones para corrección de la severa anemia que presentaba, pero no obstante persistió leucopenia (leucocitos 3,300/mm<sup>3</sup>); desarrolló neumonía nosocomial y permaneció hospitalizada en forma prolongada, utilizándose antibioticoterapia de amplio espectro. Posteriormente dos nuevas hospitalizaciones por desequilibrio metabólico severo con hiperamonemia persistente; en su último internamiento los paraclínicos mostraron: amonio 382 ¼ mol/L, (Normales: de 9-30), gamma glutamil transferasa 365 µ/L (N: 15-73), deshidrogenasa láctica 2620 UI/L (N: 313-618), lactato 22 mg/dL (N: 0.7-2.1), anión gap elevado 24 mEq/L (N: 8-16), glucosa 45 mg/dL (N: 60-105), urea y creatinina normales. El tamizaje metabólico mostró huellas de ornitina, homocisteína y arginina; la cromatografía de gases y espectrometría de masas para aciduria orgánica reveló moderada elevación de los ácidos 3-OH propiónico y metilcitrato, con severa elevación de propionilglicina y tiglilglicina, concluyendo el diagnóstico de acidemia propiónica.

La exploración física mostró paciente femenina letárgica con retraso psicomotor marcado, dismorfia craneofacial con prominencia frontal en región metópica, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, punta nasal pequeña, hipertelorismo ocular; inserción baja de pabellones auriculares, orejas con hélix prominente, filtrum alargado, boca con labio superior en forma de arco de cupido y labio inferior grueso, cuello corto (*Figura 1*). Tórax normal, abdomen prominente, genitales sin alteraciones, extremidades superiores e inferiores con espasticidad, distonía, e hiperreflexia osteotendinosa generalizada. Somatometría con todas las mediciones por debajo de la 5a. percentila correspondiente: perímetro cefálico 42 cm, torácico 45 cm, abdominal 38 cm, mano 8 cm, pie 10 cm, segmento superior 39 cm, inferior 29 cm, talla 68 cm, peso 6,280 g.

### DISCUSIÓN

La acidemia propiónica tiene tres formas clínicas: la severa neonatal que comprende aproximadamente el 70% de los casos, se presenta después de la primera semana de vida con rechazo al alimento, vómitos, distensión abdominal y datos neurológicos de intoxicación que pueden llevar a coma y muerte; la crónica intermi-



**Figura 1.** Dismorfia craneofacial con prominencia metópica, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, hipertelorismo ocular, boca en arco de cupido.

tente de vómitos cíclicos precipitados por infecciones inespecíficas, con letargo, tendencia a depresión del sensorio y manifestaciones de extrapirramidalismo; y finalmente, la forma lentamente progresiva que cursa con manifestaciones digestivas y deterioro del crecimiento y desarrollo, retardo mental y severa afección de la función neurológica; durante las crisis metabólicas existe linfopenia que afecta predominantemente a los linfocitos B con disminución de niveles de inmunoglobulinas, principalmente IgG e IgM, incrementándose la frecuencia de infecciones bacterianas.<sup>6,7</sup>

Es un caso de acidemia propiónica progresiva, sin manifestaciones en los primeros meses de vida que posteriormente cursó con acidosis orgánica, secundaria a degradación de proteínas de la dieta y con alteraciones metabólicas de inhibición de N-acetilglutamato sintetasa que produjo hiperamonemia, de piruvato-carboxilasa con hipoglucemia, del complejo PDH-citrato sintetasa con acidosis láctica, y catabolismo de glicina con hiperglicinemia y finalmente daño neurológico irreversible.<sup>8,9</sup> Los familiares son sanos, pero la herencia autosómica recesiva implica que ambos padres deben ser heterocigotos para este error innato del metabolismo. La enzima propionil Co-A carboxilasa es una molécula heteropolimérica, constituida por una subunidad alfa y otra beta, regulada por dos genes PCCA y PCCB que pueden tener 24 y 29 mutaciones respectivamente. El tipo I suele ser una alteración del locus 13q32 y el II del 3q21-q22; la posibilidad de presentación homocigota para un embarazo es remota pero existe.<sup>10</sup> En gestaciones riesgosas de la enfermedad existe diagnóstico pre-

natal por determinación enzimática en una muestra de vellosidad coriónica (entre 9 y 12 semanas del embarazo) o cuantificación de metilcitrato en líquido amniótico (entre las 16 y 20 semanas de gestación) corroborándose por disminución de actividad de propionil CoA en cultivo de fibroblastos.<sup>11</sup> La paciente está con manejo médico multidisciplinario pero tiene un pronóstico de supervivencia reservado ante su tórpida evolución clínica; los padres manifestaron paridad satisfecha y no desean nuevos embarazos.

## Referencias

1. De Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 415-23.
2. Childs B, Nyhan WL, Borden M, Bard L, Cooke RE. Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. *Pediatrics* 1961; 27: 522-38.
3. Hommes FA, Kuipers JR, Elema JD, Jansen JF, Jonxis JH. Propionic acidemia, a new inborn error of metabolism. *Pediat Res* 1968; 2: 519-24.
4. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 104-12.
5. Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 383-9.
6. Aldamiz EAL, Prats VJM, Sanjurjo CP, Prieto PJA, Labayru EMT. Infantile spasms as the first manifestation of propionic acidemia. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 548-50.
7. Pérez CC, Merinero B, Martí M, Cabrera JC, Pena L, García MJ, et al. An unusual late-onset case of propionic acidemia: biochemical investigations, neuroradiological findings and mutation analysis. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 50-2.
8. Gebhardt B, Dittich S, Parbel S, Vlaho S, Matsika O, Bohles H. N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonemia. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(2): 241-4.
9. Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 123-30.
10. Desviat LR, Pérez B, Pérez CC, Rodríguez PP, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 28-37.
11. Pérez CC, Pérez B, Merinero B, Desviat LR, Rodríguez PP, Ugarte M. Prenatal diagnosis of propionic acidemia. *Prenat Diagn* 2004; 24: 962-4.

Correspondencia:

Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro.  
Alberto Cossío 1432, Huentitán El Alto.  
Guadalajara 44390. Tel. 3336-743701.  
E-mail: avinafie@megared.net.mx